

## Artículo de Revisión

# Guía farmacoterapéutica de amenaza de parto pretérmino

## Pharmacotherapeutic guide of the risk of premature birth

## Guia farmacoterapêutico do risco de parto prematuro

Ana María **Osorio R.**<sup>1</sup>

Julio César **García C.**<sup>2</sup>

### RESUMEN

El parto pretérmino representa un reto terapéutico ya que su tratamiento oportuno disminuye la morbilidad y mortalidad neonatal. Afecta de 5 a 11% de todos los partos en el mundo, entre 9 y 10% en países de bajos ingresos y de 6 a 11,9% en países con altos ingresos. Es el responsable de 70% de las muertes neonatales y 37% de las muertes en infantes así como el causante de 25 a 50% de los casos de falla en el desarrollo neurológico en niños. Por lo anterior, es importante realizar un adecuado tamizaje y tratamiento de las pacientes que se encuentran en riesgo de parto pretérmino. Para ello, se realizó una guía farmacoterapéutica basada en la mejor evidencia para su manejo.

**Palabras clave:** parto pretérmino, magnesio, esteroides, progesterona, tocólisis.

### ABSTRACT

preterm labor represents a therapeutic challenge because opportune treatment decreases neonatal morbidity and mortality. It affects 5-11% of all worldwide births. Of these births 9-10% occurred in low-income countries and 6-11.9% in high-income countries. Preterm labor is responsible for 70% of neonatal deaths and 37% of infant deaths; it causes 25-50% of the cases of neurological development failure in children. Because of this, it is important to perform adequate screening and treatment of patients at risk for preterm delivery. A pharmaceutical guide based on the best evidence for its management was performed.

**Key words:** premature birth, magnesium, steroids, progesterone, tocolysis.

### RESUMO

O parto prematuro representa um desafio terapêutico, uma vez que seu tratamento oportuno diminui a morbidez e mortalidade neonatal. Afeta de 5 a 11% de todos os partos no mundo, sendo que, entre 9 e 10% ocorrem em países de baixa renda, e de 6 a 11,9%, em países de alta renda. É responsável por 70% das mortes neonatais e 37% das mortes em recém-nascidos, assim como é o causador de 25 a 50% dos casos de falha no desenvolvimento neurológico em crianças. Por este motivo, é importante realizar uma triagem e tratamento adequados das pacientes que se encontram em risco de parto prematuro. Portanto, foi elaborado um guia farmacoterapêutico com base na melhor evidência para seu manuseio.

**Palavras-chave:** parto prematuro, magnésio, esteroides, progesterona, tocolise.

Recibido: 2014-02-02; aprobado: 2015-01-28

1 Médica, residente de Ginecología y Obstetricia. Universidad de La Sabana. Chía, Colombia

2 Químico farmacéutico, Médico cirujano, especialista en Medicina Interna y Farmacología Clínica. Jefe Departamento de Farmacología Clínica, Campus Biomédico, Universidad de La Sabana; Grupo de Investigación Evidencia Terapéutica de la Universidad de La Sabana. Profesor Asistente Facultad de Enfermería Universidad El Bosque. Chía, Colombia. Correo electrónico: julio.garcia@unisabana.edu.co

## INTRODUCCIÓN

El parto pretérmino (PP) incluye aquellos partos menores a 37 semanas de gestación que son seguidos de un trabajo de parto pretérmino, ruptura espontánea de membranas pretérmino e incompetencia cervical (1). Afecta de 5 a 11% de todos los partos en el mundo, entre 9 y 10% en países de bajos ingresos y de 6% a 11,9% en países con altos ingresos (2). En Estados Unidos, representa aproximadamente 12% de los partos; de este porcentaje, 8,7% tiene antecedente de parto pretérmino y entre 1,7 y 2,3% presenta acortamiento cervical significativo en el segundo trimestre. En Inglaterra, ocurre PP en 8% de los casos (3).

Esta es una causa importante de morbilidad neonatal; se asocia con 60-80% de muertes en infantes sin anomalías congénitas; entre los problemas frecuentes se asocian síndrome de distrés respiratorio, displasia broncopulmonar, hemorragia interventricular, sepsis, parálisis cerebral, déficit intelectual, ceguera e hipoacusia (2). Por lo anterior, es importante saber reconocerlo teniendo en cuenta los factores de riesgo de cada paciente mediante la realización de una adecuada historia clínica, tomar medidas para prevenirlo y manejarlo a tiempo.

Entre los factores de riesgo se encuentran:

- Antecedente de parto pretérmino: 15% después de uno, 30% si fueron dos partos pretérmino (4). Este antecedente incrementa de 1,5 a 2 veces el riesgo. Es importante tener en cuenta el número de partos anteriores y la edad gestacional a la que ocurrieron. En las mujeres con antecedente de embarazo múltiple, el riesgo de parto pretérmino en el siguiente embarazo simple varía dependiendo de la edad gestacional del parto múltiple, con un riesgo de recurrencia de cerca de 40% si el parto fue menor de las 30 semanas (1).
- Longitud cervical corta (1).
- Factores epidemiológicos y ambientales: factores socioeconómicos y psicosociales, afroamericanas (16-18%), abuso de sustancias (tabaquismo), factores nutricionales (bajo peso materno, índice de masa corporal

(IMC) menor de 19,8) y periodo intergenésico corto (el riesgo de efectos secundarios fetales adversos disminuye si el periodo entre los partos es de 18 a 23 meses) (1, 4).

- Infecciones (25-40%, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *peptostreptococcus* y bacteroides), vaginosis bacteriana (12-25%), sangrado vaginal, infección de vías urinarias y periodontales; sin embargo, no se ha demostrado que realizar tratamiento para estas patologías disminuya el riesgo de parto pretérmino (1, 4).
- Embarazo múltiple: 50% de mujeres con embarazos múltiples van a tener el parto antes de las 37 semanas (4).
- Ruptura prematura de membranas (1/3) (4).
- Extirpación amplia con asa de la zona de transformación (LLETZ, Large Loop Excision of the Transformation Zone). Esta incrementa el riesgo 2,8 veces con un procedimiento y 9,9 veces con dos procedimientos.
- Cirugía cervical previa, como dilatación y curetaje, se asocian con mayor riesgo de parto pretérmino en algunos estudios debido a colonización intrauterina y lesión del endometrio (1, 4).
- Antecedente de anomalía uterina congénita (4).
- Condiciones maternas (preeclampsia y diabetes) o fetales (retraso del crecimiento intrauterino).

El objetivo de esta guía es desarrollar un instrumento que permita conocer las indicaciones para la prevención y manejo terapéutico de la amenaza de parto pretérmino, basado en la mejor evidencia disponible y con esto poder desarrollar algoritmos de trabajo.

## METODOLOGÍA

El parto pretérmino es una de las entidades más frecuentes, presentándose en un 5 a 12%, generando gran morbilidad, principalmente alteración del desarrollo neurológico, por lo que

es importante la realización de esta guía sobre el manejo farmacoterapéutico para la amenaza de parto pretérmino, la cual es un instrumento que permite generar recomendaciones e indicaciones basadas en la mejor evidencia disponible, lo cual se logra mediante una búsqueda de la literatura científica en diferentes fuentes.

Se realizó una búsqueda de la literatura científica publicada desde el 2009 hasta el 2014 sobre la amenaza de parto pretérmino. Se consultaron 56 artículos, las fuentes de consulta fueron PubMed, MD consult, Cochrane Central Register of Controlled Trials y ScienceDirect. Las palabras clave según términos MeSH utilizadas en combinación fueron: premature birth, magnesium, steroids, progesterone y tocolysis.

Para clasificar los niveles de evidencia y los grados de recomendación derivados de la revisión se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

### Niveles de evidencia

A. Evidencia demostrada por metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, válidos

B. Ensayos clínicos aleatorizados con pobre validez, estudios de cohorte, estudios de casos y controles, series de casos o reportes de caso

C. Opinión de expertos

### Grados de recomendación

I. Los estudios demuestran claramente el beneficio de utilizar la terapia analizada.

IIa. Los estudios demuestran controversia en el beneficio de utilizar la terapia, pero la mayoría de estudios concluyen que lo mejor es la utilización de la terapia.

IIb. Los estudios no demuestran de manera contundente el beneficio de utilizar la terapia; debe evaluarse el riesgo/beneficio.

III. Los estudios demuestran claramente que la terapia no debe utilizarse.

## RESULTADOS

### Tratamiento farmacológico

#### Progesterona

La progesterona debe ser usada para la prevención del parto pretérmino en pacientes con antecedente de esta misma entidad (especialmente en menores de 34 semanas). Se debe iniciar de la semana 16 a la 24 de gestación (1, 4, 5) (nivel A) y en caso de encontrar un cérvix corto en el segundo trimestre (4, 6, 7), se debe tener en cuenta que en caso de presentar un cérvix mayor a 20 mm no reduce el riesgo de parto pretérmino (8).

La función de esta hormona es mantener la quiescencia uterina mediante la supresión de los efectos proinflamatorios de los estrógenos. Se debe utilizar preferiblemente por vía vaginal en caso de encontrar un cérvix corto, 90 mg en gel o 100 a 200 mg en supositorio hasta la semana 36. Estas dosis se han asociado con mayor reducción de parto pretérmino y morbilidad perinatal. La progesterona en supositorio vaginal de 100 mg disminuye la incidencia de parto pretérmino a 13,8%, comparado con el placebo de 28,5% (9). El principal efecto adverso es el flujo vaginal que ocurre entre 8 y 9% de los casos; no se han encontrado efectos teratogénicos ni desenlaces fetales adversos (10).

Si existe antecedente de parto pretérmino, se recomienda utilizar 17 alfa hidroxiprogesterona intramuscular (IM) en dosis de 250 mg IM cada semana, de la semana 16 a la 36 y 6 días, lo cual reduce en 34% el parto antes de las 37 semanas (9). Los principales efectos adversos son la reacción en el sitio de la inyección (61,6%) y urticaria (3,1%) (10).

En una revisión de Cochrane en el 2013 se demostró que las pacientes tratadas con progesterona por antecedente de parto pretérmino tenían mejores resultados perinatales, entre los que se incluyen neonatos con peso mayor de 2.500 g, menor uso de ventilación asistida, ingreso a la unidad de cuidado intensivo neonatal, menor riesgo de parto antes de las 37 semanas y prolongación del embarazo (11). También se evaluó si las pacientes que presentaron una amenaza de parto pretérmino y las gestantes con otros factores de riesgo para parto pretérmino, diferente al antecedente, se beneficiaban de

la progesterona. En estos grupos se vio una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de neonatos con peso menor de 2.500 g. Sin embargo, para otras intervenciones, se desconoce el rol de la progesterona en mujeres que presentaron síntomas o signos de amenaza de parto pretérmino y gestantes con otros factores de riesgo para parto pretérmino (11). Se requiere mayor información para conocer la ruta de administración, la dosis y el mejor momento para el inicio de la progesterona (11, 12).

No hay evidencia que soporte la adición de una forma de progesterona al tratamiento con progesterona actual (por ejemplo, adicionar la presentación vaginal a la intramuscular) (1, 13), ni de que el cambio del tratamiento con progesterona intramuscular a vaginal sea benéfico en el caso de identificarse un cérvix corto (1). No existe evidencia de que la progesterona y la realización de un cerclaje cervical como tratamiento aditivo disminuyan el riesgo de parto pretérmino (1, 13) (nivel B). La progesterona comparada con el cerclaje tiene la misma eficacia para prevenir el parto pretérmino en mujeres con un cérvix corto en el segundo trimestre, embarazos simples y parto pretérmino previo (14).

Se deben tener en cuenta otros grupos poblacionales, como las pacientes que no tienen factores de riesgo, pero a quienes se les documenta un cuello corto con la medición de la longitud cervical. Si se encuentra un cuello igual o menor a 20 mm hasta la semana 24, se puede tratar con progesterona micronizada, 200 mg / día; esto se asocia con una reducción de 44% de partos pretérmino espontáneos antes de la semana 34 en mujeres asintomáticas con una longitud cervical igual o menor de 15 mm en las semanas 20 a 25 de gestación (1, 15) (nivel A).

La administración de progesterona vaginal en gel en mujeres con un cérvix corto (10-20 mm) se asocia con una reducción de 45% en la tasa de partos pretérmino antes de las 33 semanas; disminuye el síndrome de distrés respiratorio, mejora el pronóstico neonatal y reduce los neonatos con peso inferior a 1.500 g en 53% (15, 16). No hay información suficiente para conocer los efectos en la madre y el neonato (11). Esta información se presenta resumida en la Figura 1.

Otro grupo poblacional importante lo conforman las pacientes con gestaciones dobles o triples, quienes tienen alto riesgo de presentar parto pretérmino, de 52,2% antes de las 37 semanas y de 10,7% antes de las 32 semanas (17); en este grupo la progesterona no reduce la incidencia de parto pretérmino, por lo cual no se recomienda como una intervención para prevenirlo (1, 8, 13). No se ha visto una disminución estadísticamente significativa en la muerte perinatal ni otros efectos maternos y perinatales (11).

### **Tocolíticos**

El uso de tocolíticos no se asocia con la reducción de la mortalidad perinatal y neonatal o de la morbilidad neonatal. Su mayor efecto es reducir el número de partos entre las 48 horas y los 7 días (4, 18-20) (nivel A). Se debe considerar su uso si se piensa administrar corticosteroides o sulfato de magnesio como neuroprotección (18, 19). Está indicada su utilización en parto pretérmino de menos de 32 semanas, cuando se necesite transportar a la paciente a un hospital donde cuenten con unidad de cuidado intensivo neonatal y cuando se requiera administrar corticoides (18, 21) (nivel A).

No hay evidencia que soporte el uso de tocólisis profiláctica en pacientes con actividad uterina, pero sin cambios cervicales; se puede hacer monitorización de la actividad uterina en la casa, cerclaje o uso de narcóticos para prevenir el parto pretérmino (19).

No se deben usar cuando hay contraindicación para el progreso de un embarazo (18):

- Malformaciones congénitas o cromosómicas letales
- Infección intrauterina
- Preeclampsia severa o eclampsia
- Abruption de placenta
- Dilatación cervical avanzada
- Muerte fetal
- Compromiso fetal o insuficiencia placentaria
- Sangrado materno con inestabilidad hemodinámica

- Corioamnionitis
- Fetos no viables. El único uso justificado en fetos no viables busca inhibir las contracciones en pacientes después de un evento que se conoce que puede causar parto pretérmino, como cirugía intrabdominal, aunque su eficacia aún no se ha probado (19).

Se consideran contraindicaciones relativas (18):

- Hemorragia moderada secundaria a placenta previa
- Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)
- En embarazos múltiples no hay suficiente evidencia. Se deben usar para poder administrar corticoides antenatales; no se recomienda su uso profiláctico.
- Ruptura prematura de membranas. En ausencia de infección materna, para el transporte, se deben considerar los tocolíticos, la administración de esteroides o ambos.

Los tocolíticos disponibles para el manejo de la amenaza de parto pretérmino son: calcioantagonistas, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agonistas de los receptores beta adrenérgicos (terbutalina), sulfato de magnesio e inhibidores de los receptores de oxitocina (atosiban). El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomienda que los tocolíticos de elección durante una amenaza de parto pretérmino sean los agonistas de los receptores beta adrenérgicos, los calcioantagonistas y los AINE, los cuales tienen la misma efectividad para retardar el parto entre 48 horas y 7 días, así como para permitir la administración de corticoides antenatales (18, 19). La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos recomienda tener precaución con el uso de terbutalina por los efectos adversos.

Un metaanálisis publicado en el 2012 en el *British Medical Journal* (BMJ) concluye que las prostaglandinas y los inhibidores de los canales de calcio tienen la probabilidad más alta de retardar el parto y mejorar el pronóstico neonatal (22). El uso de tocolíticos se ha asociado con mayor riesgo de eventos adversos. La indometacina y el atosiban

son los que menor cantidad de eventos adversos severos presentan (23).

Cuando se comparan los antagonistas de los canales de calcio y los betamiméticos, se demuestra que hay reducción en los partos antes de los 7 días y de las 34 semanas, con disminución en la morbilidad neonatal, como el síndrome de distrés respiratorio, la enterocolitis necrotizante, la hemorragia interventricular, la ictericia y los efectos secundarios maternos en el tratamiento con nifedipino (2, 18, 24-26).

El sulfato de magnesio no tiene efecto en disminuir el parto en las siguientes 48 horas ni mejora el pronóstico neonatal; se ha asociado tanto con un incremento en la muerte fetal y pediátrica como con un mayor número de ingresos a unidad de cuidado intensivo neonatal y mayor tiempo de estancia hospitalaria. No se recomienda este compuesto como agente tocolítico en mujeres con parto pretérmino (25, 27). En una revisión sistemática en el que se evaluaba su eficacia comparada con el placebo y con no dar tratamiento, no se presentó reducción en la frecuencia de partos dentro de 48 horas, 7 días o antes de las 37 semanas ni hubo mejoría de la morbilidad neonatal (28).

Por su parte, el atosiban debe ser administrado en bolo de 6,75 mg en un minuto, seguido de una infusión de 18 mg/hora por 3 horas; continuar a 6 mg/hora durante 45 horas (dosis máxima de 330 mg) (18). No es superior sobre los betamiméticos o el placebo como tocolítico en el resultado perinatal; sin embargo, tiene más ventajas sobre los betamiméticos con respecto a los efectos secundarios (27).

Las dosis recomendadas de nifedipino son de 20 mg vía oral, seguida de 10 a 20 mg tres a cuatro veces al día, ajustada según la actividad uterina durante 48 horas. Una dosis total de 60 mg se asocia al incremento de tres a cuatro veces más de efectos adversos (18). La indometacina es el tratamiento de elección en pacientes con edad gestacional menor de 32 semanas; se inicia con una dosis de carga de 50 mg vía oral, seguida de 25 mg cada 6 horas durante 48 horas (29). Estas recomendaciones se encuentran en la Figura 2.

Los efectos secundarios de otros tocolíticos en el recién nacido y la madre son:



- Los AINE cruzan la placenta y pueden causar cierre prematuro del ductus arterioso con hipertensión pulmonar secundaria, persistencia del ductus arterioso, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, oligohidramnios o falla renal (18, 27). Se deben administrar antes de la semana 32 y se pueden suministrar en conjunto con el sulfato de magnesio (19). En la madre ocasiona náuseas, vómito y gastritis (18).
- Calcioantagonistas: menor riesgo de enterocolitis necrotizante, síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y hemorragia intraventricular; no se conocen efectos adversos. En la madre pueden causar hipotensión, elevación de las enzimas hepáticas y supresión de la contractilidad cardíaca y presión sistólica del ventrículo izquierdo cuando se utiliza en conjunto con el sulfato de magnesio (18).
- Atosiban: puede generar disminución del peso fetal; se ha reportado asociación con peso menor de 1.500 g (18).
- Sulfato de magnesio: mayor riesgo de muerte fetal, neonatal e infantil y depresión fetal (18). La FDA cambió la categoría de A a D cuando se usa durante 5 a 7 días, debido a reportes de desmineralización ósea y fracturas fetales y neonatales. No se debe suspender su uso cuando se utilice para prevenir eclampsia, para neuroprotección fetal o como tocolítico, debido a que las dosis empleadas en estos tratamientos no han reportado los efectos adversos mencionados (27, 30). En la madre puede causar náuseas, vómito, cefalea, palpitaciones, edema pulmonar (raro), depresión respiratoria y paro cardiorespiratorio (31).
- Betamiméticos: taquicardia e hipoglicemia fetal. En la madre pueden causar taquicardia, hipotensión, palpitaciones, disnea, edema pulmonar, hipocalcemia e hiperglicemia (15).

Posterior a la terapia aguda, no hay suficiente evidencia de continuar la tocólisis, ya que no prolonga o previene el parto pretérmino ni mejora el pronóstico neonatal (18, 19) (nivel A). En diferentes revisiones de Cochrane no se encontró evidencia suficiente que muestre diferencia entre la

terapia de mantenimiento del sulfato de magnesio comparado con el placebo, o no dar tratamiento u otras terapias alternativas para prevenir el parto pretérmino, después de un episodio de amenaza de parto pretérmino (32).

En cuanto a los agonistas de los receptores de oxitocina, no hay evidencia que soporte su uso como terapia de mantenimiento después de un periodo de parto pretérmino (33). No se ha probado que los betamiméticos orales usados como terapia de mantenimiento posterior a un episodio de amenaza de parto pretérmino reduzcan el riesgo de que una mujer tenga el parto antes de tiempo ni la morbilidad neonatal; sin embargo, se han asociados con un incremento en el riesgo de efectos secundarios en la mujer (28, 34). El más utilizado es la terbutalina, que se da en dosis de 0,25 mg subcutánea y se puede repetir en 15 a 30 minutos; la dosis total en 4 horas no debe ser mayor de 0,5 mg.

### **Corticoides**

Según revisiones de Cochrane, los corticoides reducen la morbilidad y mortalidad neonatal en 34% y 31%, respectivamente (35), lo cual disminuye la severidad, frecuencia o ambas, el síndrome de distrés respiratorio, la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrotizante, las infecciones, así como la necesidad de soporte respiratorio y de unidad intensiva neonatal (19, 36-38) (nivel A). Adicionalmente, no se han reportado beneficios para la madre (36). En Latinoamérica, varios estudios informan que el uso de corticoides en el parto pretérmino se encuentra entre 4-37% (39).

El ACOG y el Ministerio de Salud de Colombia recomiendan un ciclo de corticoides en mujeres con embarazos simples o múltiples, entre las semanas 24 y la 34, o que se encuentren en riesgo de parto pretérmino espontáneo o iatrogénico dentro de los siguientes 7 días (19, 40) (nivel A). Se pueden considerar en edades gestacionales entre 23 y 23 semanas y 6 días que tengan riesgo de parto pretérmino (nivel C). Los fetos con RCIU entre las semanas 24 a 35 semanas y 6 días con riesgo de parto deben recibir un ciclo único de corticoides antenatales, ya que hay evidencia de que los corticoides tienen un efecto en el flujo cerebral (nivel C). Los corticoides tienen efecto entre las 24 horas a 7 días después de la administración de la segunda dosis (nivel A).

El uso de los corticoides a corto plazo no tiene ningún efecto secundario en la madre o el feto (36) (nivel A). Según el Colegio Real de Obstetricia y Ginecología (RCOG), como se menciona en una revisión de Cochrane de 2013, a largo plazo no han mostrado diferencias en efectos adversos neurológicos o cognitivos. Sin embargo, se ha encontrado que se asocia con menor retardo en el desarrollo y menor incidencia de parálisis cerebral comparado con neonatos a los que no se les administraron. Se desconoce si los efectos a largo plazo varían según el tipo de corticoide administrado (38). No hay evidencia suficiente para conocer los efectos secundarios de múltiples ciclos de corticoides (36) (nivel A).

Se debe tener precaución al administrar corticoides a mujeres con infecciones sistémicas, incluidas tuberculosis y sepsis. Estos suprimen el sistema inmune; hay riesgo de que su uso pueda activar infecciones latentes o exacerbar infecciones micóticas según recomendación del RCOG (36). Por su parte, una revisión de Cochrane demuestra lo contrario: no se ha registrado que el uso de los corticoides incremente la muerte materna, la corioamnionitis o la sepsis puerperal. Estos son efectivos en mujeres con riesgo de parto pretérmino y no incrementan el riesgo de infecciones en mujeres con ruptura prematura de membranas (RPM) ni el riesgo de muerte en mujeres con trastornos hipertensivos (38). En caso de corioamnionitis, se debe iniciar el ciclo de esteroides, pero esto no debe retrasar el parto, ya que hay mayor riesgo de parálisis cerebral y leucomalacia periventricular. La diabetes mellitus no es una contraindicación para el tratamiento con corticoides antenatales (nivel D). A las pacientes con intolerancia a los carbohidratos o diabetes que están recibiendo corticoides se les debe administrar insulina según un protocolo establecido y deben tener monitorización continua (36) (nivel D).

Se puede administrar betametasona en dos dosis de 12 mg intramuscular cada 24 horas o dexametasona, 6 mg intramuscular cada 12 horas por 4 dosis (19, 36, 38, 41) (nivel A). Estas recomendaciones se resumen en la Figura 2. La evidencia para otras dosis, como betametasona 12 mg cada 12 horas, es escasa y no se ha demostrado su beneficio (19, 36). El tratamiento con corticoides por menos de 24 horas se asocia con una reducción significa-

tiva de la morbilidad neonatal; una primera dosis de corticoide debe ser administrada incluso si la probabilidad de suministrar la segunda dosis es baja (19). Al comparar los riesgos de suministrar dexametasona con no dar tratamiento, se ha encontrado hay mayor riesgo de sepsis puerperal, a diferencia de lo que ocurre cuando se usa betametasona. La dexametasona disminuye el riesgo de hemorragia intraventricular y el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (35).

Se desconoce la ruta óptima para la administración de corticoides (38). El índice de masa corporal no influencia el desenlace neonatal en mujeres que reciben corticoides; no hay un régimen alternativo para las pacientes obesas (42).

La repetición semanal de los corticoides antenatales reducen la ocurrencia y severidad del síndrome de distrés respiratorio, pero los beneficios a corto tiempo se asocian con reducción en el peso y de la circunferencia cefálica fetal (37, 43), por lo que no se recomienda repetirlos semanalmente (34) (nivel A). Se debe considerar un ciclo de rescate en embarazos en los que el primer ciclo se dio antes de la semana 26 o hay otra indicación obstétrica para su administración (36, 37). Se puede repetir en paciente con membranas íntegras, si el primer ciclo se dio más de 2 semanas atrás, la edad gestacional es menor de 33 semanas y la probabilidad de tener el parto en la siguiente semana es alta. Otro metaanálisis recomienda dar un ciclo de rescate en caso de que el primer ciclo se administrara más de 7 días atrás o que la edad gestacional sea menor a 34 semanas (19, 38, 41) (nivel B).

Repetir la dosis de corticoides reduce el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria en 17% y de problemas de salud serios en las primeras semanas de vida en 16%; también disminuye el uso de ventilación mecánica y de oxígeno suplementario, la necesidad de tratamiento inotrópico, el uso de surfactante y el riesgo de un ductus arterioso persistente. El número necesario de pacientes a tratar es de 17 para que un feto se beneficie de no desarrollar síndrome de distrés respiratorio (38). No se recomienda dar más de dos ciclos de corticoides antenatales (19).

### **Sulfato de magnesio**

La principal función del sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal es reducir la severidad y riesgo de parálisis cerebral en embarazos con edad gestacional menor de 32 semanas, la cual puede ser reducida en 32% (27, 30, 40), la hemorragia inter-ventricular, la leucomalacia periventricular y la mortalidad perinatal. El número necesario a tratar es de 63 pacientes para beneficiar a un neonato con la disminución del riesgo de parálisis cerebral (44-47). Hay estudios que indican que su administración es costo-efectiva cuando se compara con no dar tratamiento (48). Ningún estudio ha demostrado que prolongue el embarazo cuando se suministra con el objetivo de neuroprotección y no se asocia con complicaciones maternas severas (paro cardíaco, falla respiratoria y muerte) (19, 49).

Se desconoce el régimen antenatal óptimo de sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal en cuanto a dosis y duración: aún se permite repetir las dosis y el tiempo (50). Se encontró asociación entre el sulfato de magnesio y la disminución del riesgo de parálisis cerebral cuando se utilizaba para tocólisis y preeclampsia, lo cual podría guiar el régimen de elección. El Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO<sub>4</sub>) recomienda 4 g de dosis de carga durante 20 minutos, seguido de una infusión de 1 g por hora hasta el parto o durante 24 horas; no se permite repetir la dosis (44). El Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Sulphate (BEAM) recomienda dosis de 6 g de carga durante 20 a 30 minutos, seguido de una infusión de 2 g por hora; se suspende si el parto no ocurre en las siguientes 12 horas. Si lleva más de 6 horas de haber finalizado el tratamiento, se debe iniciar nuevamente el esquema anterior, y si han transcurrido menos de 6 horas, se debe reiniciar a 2 gramos por hora hasta el parto o durante 12 horas, aunque los reportes son insuficientes (29, 44, 51). Estas recomendaciones se encuentran resumidas en la Figura 2. Se puede iniciar manejo tocolítico en cualquier momento con indometacina, si el embarazo es menor a 32 semanas, o con nifedipino, si es mayor a 32 semanas (28).

No se debe administrar sulfato de magnesio a las pacientes con óbito fetal, preeclampsia severa (dar manejo para profilaxis de eclampsia), anomalías fetales letales y contraindicaciones

maternas (miastenia gravis y falla renal) (29). Los efectos secundarios de su administración son la hipermagnesemia severa, que puede causar paro cardiorrespiratorio y la muerte, dolor en el brazo durante la infusión intravenosa, calor, diaforesis, debido al efecto vasodilatador periférico, náuseas, vómito, cefalea, mialgias y visión borrosa (44).

### **Antibióticos**

Los antibióticos no deben ser utilizados de rutina ya que no prolongan la gestación ni mejoran el pronóstico neonatal en mujeres con parto pretérmino y membranas íntegras (4, 19) (nivel A). Se ha reportado que administrar antibióticos profilácticos incrementa el riesgo de parto pretérmino y hay mayor frecuencia de parálisis cerebral (4).

El tratamiento de infecciones del tracto genital que ocurren entre 25 y 40% (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, peptostreptococci y bacteroides) y de enfermedad periodontal no ha demostrado que disminuya el riesgo de parto pretérmino (1, 4, 8, 52). Se debe administrar manejo antibiótico en caso de infecciones que lo ameriten, profilaxis del estreptococo del grupo B intraparto y corioamnionitis (53).

### **Otras intervenciones**

No se ha asociado el suplemento de omega 3, vitamina C y E y calcio con menor riesgo de parto pretérmino. El consumo de pescado en la dieta materna se asocia con reducción del parto pretérmino (1, 54). Estas recomendaciones se encuentran resumidas en la Figura 2.

### **Manejo no farmacológico**

La terapia profiláctica (tocólisis, reposo, hidratación, sedación) en mujeres asintomáticas con riesgo de parto pretérmino ha demostrado que no es efectiva (4, 19, 55) (nivel B). No hay evidencia que soporte ni refute la recomendación de reposo para prevenir el parto pretérmino. Debido a los efectos adversos que esto puede generar en la madre y la familia y el incremento de los costos para el sistema de salud, no debe aconsejarse de rutina (56).

### **Algoritmo de tratamiento**

En las Figuras 1 y 2 se presentan los algoritmos de tratamiento propuestos por los autores de acuerdo con la revisión.



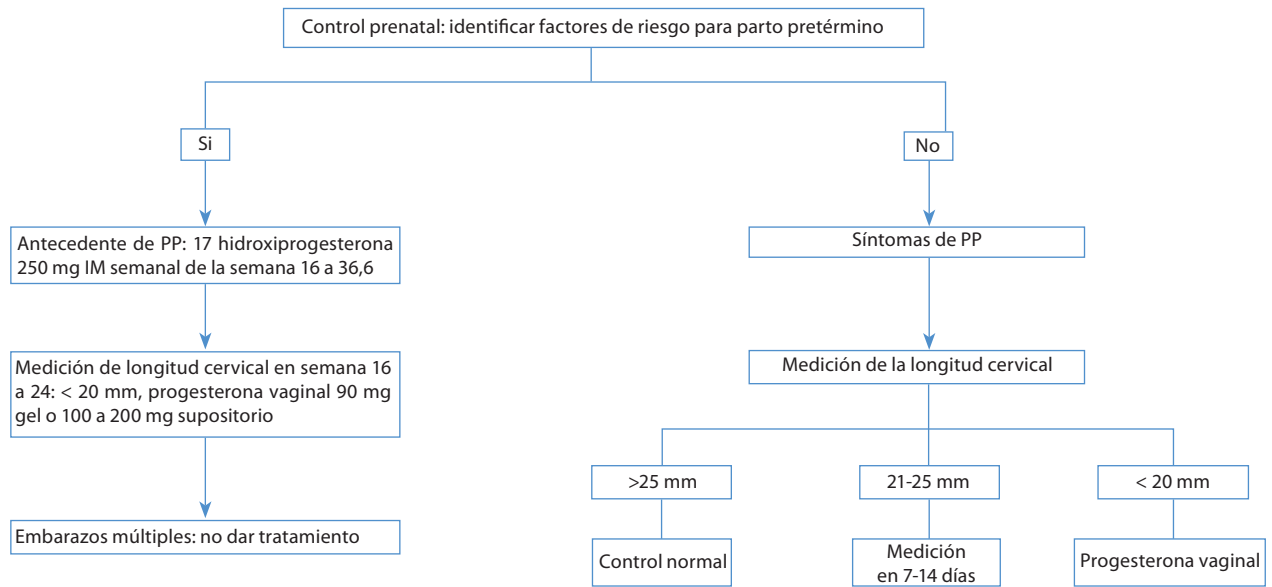


Figura 1. Prevención del parto pretérmino con progesterona

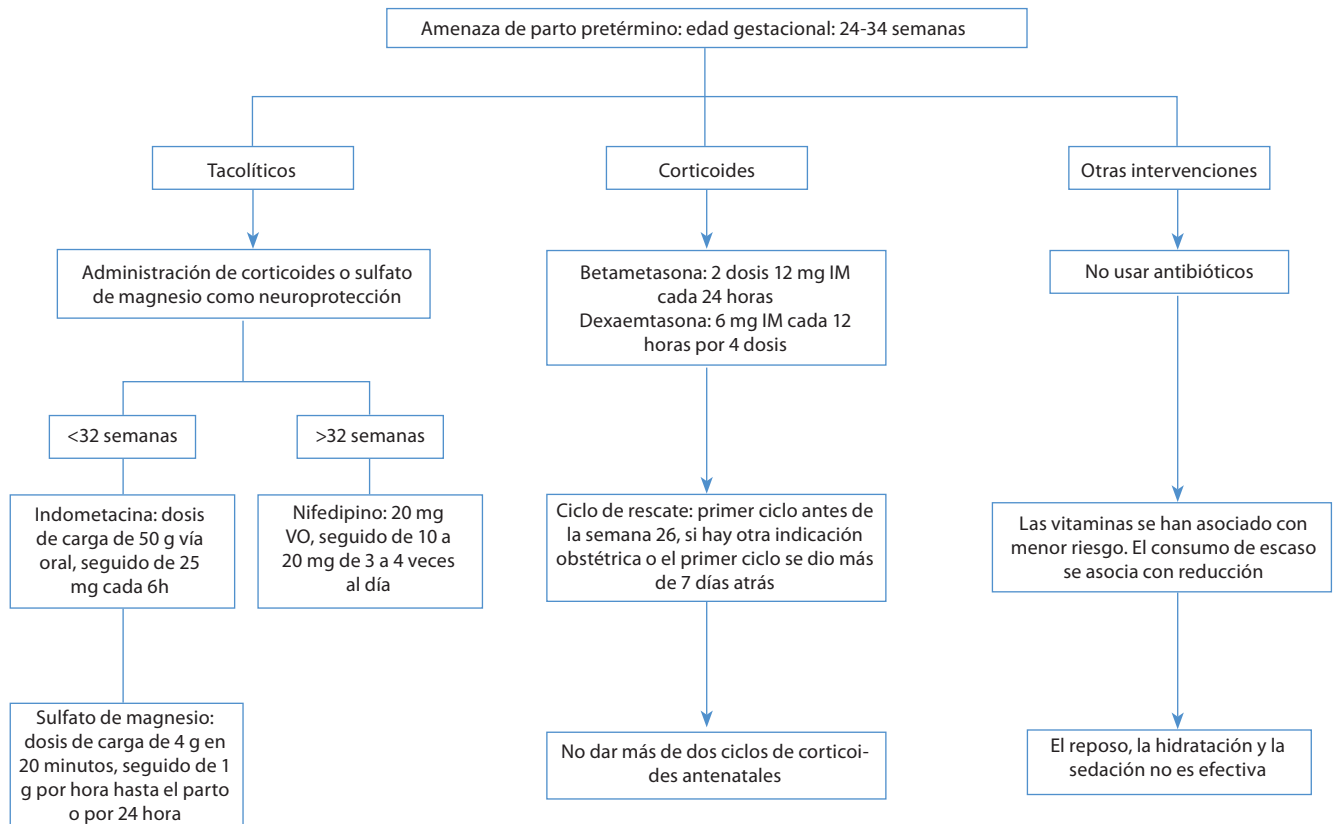


Figura 2. Tratamiento del parto pretérmino

## Indicaciones y contraindicaciones para realizar uteroinhibición

### Indicaciones para realizar uteroinhibición

1. Paciente con edad gestacional entre 24 y 34 semanas a quien se les administre maduración pulmonar.
2. Descartar alteraciones fetales, como muerte intrauterina, anomalías letales, estado fetal insatisfactorio, corioamnionitis y ruptura prematura de membranas.
3. Descartar alteraciones maternas como preeclampsia severa o eclampsia y sangrado vaginal con inestabilidad hemodinámica.
4. Paciente con fetos no viables, inhibir las contracciones en pacientes después de un evento que se conoce que puede causar parto pretérmino (cirugía intraabdominal).

### Contraindicaciones de los fármacos principalmente utilizados

1. Progesterona: falla hepática, hipersensibilidad a la progesterona, cáncer de seno.
2. Sulfato de magnesio: infarto agudo del miocardio, hipersensibilidad al fármaco, shock cardiogénico.
3. Nifedipino: hipersensibilidad a los calcioantagonistas, shock cardiogénico.
4. Dexametasona: fungemia, hipersensibilidad a la dexametasona, administración de vacunas de virus vivos o atenuados.

## CONCLUSIONES

El tratamiento oportuno del parto pretérmino impacta en la morbilidad neonatal, especialmente en los países de bajos recursos económicos como el nuestro. Dentro de las estrategias farmacológicas destacan el uso temprano de la progesterona, especialmente en pacientes con antecedentes de la entidad. Los tocolíticos a pesar de no tener impacto directo en la mortalidad, se deben considerar si se administran neuroprotectores. Por su parte los corticoides deben emplearse por su gran impacto en la morbilidad y bajos efectos secundarios sobre la madre. El sulfato de magnesio tiene un

efecto neuroprotector sin prolongar la edad gestacional, vigilando los posibles efectos secundarios para minimizar su aparición. El uso de antibióticos profilácticos no está indicado en el parto pretérmino y pueden incluso incrementar su aparición; sin embargo en caso de infecciones demostradas o profilaxis frente al estreptococo del grupo B están plenamente admitidos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iams J, Dildy G, Macones G, Silverman N. Prediction and prevention of preterm birth. ACOG. 2012; 120(4): 964-73.
2. Anotayanonth S, Subhedar NV, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD004352. DOI: 10.1002/14651858.CD004352.pub2.
3. DeFrando E, Lewis D, Odibo A. Improving the screening accuracy for preterm labor: is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor of preterm birth? A systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2013; 208: 233.e1-6.
4. McParland P. Obstetric management of moderate and late preterm labour. Seminar in Fetal and Neonatal Medicine. 2012; 17: 138-42.
5. Facco F, Simhan H. Short ultrasonographic cervical length in women with low-risk obstetric history. ACOG. 2013; 122(4): 858-62.
6. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. Am J Obstet Gynecol. 2012; 206: 124-e1-19.
7. Ruddock N. What agent should be used to prevent recurrent preterm birth: 17-P or natural progesterone? Obstet Gynecol Clin N Am. 2011; 38: 235-46.
8. Iams J. Prevention of preterm parturition. N Engl J Med. 2014; 370: 254-61. DOI: 10.1056/NEJMcp1103640.
9. Berghella V. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. Am J Obstet Gynecol. 2012; 376-86.
10. Ransom C, Murtha A. Progesterone for preterm birth prevention. Obstet Gynecol Clin N Am. 2012; 39: 1-16.
11. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at

- risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 7. Art. No.: CD004947. DOI: 10.1002/14651858.CD004947.pub3.
12. How H, Sibai B. Progesterone for the prevention of preterm birth: indications, when to initiate, efficacy and safety. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2009; 5: 55-64.
  13. Mateus J. Clinical management of the short cervix. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2011; 38: 367-85.
  14. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K, Chaiworapongsa T. Vaginal progesterone vs cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208: 42.e1-18.
  15. Berghella V. Universal cervical length screening for prediction and prevention of preterm birth. *Obstetrical and Gynecological Survey, CME Review Article*. 2012; 67 (10): 653-57.
  16. Hassan S, Romero R, Vidyadhari D, Susey S, Baxter J. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 38: 18-31.
  17. Stock S, Norman J. Preterm and term labour in multiple pregnancies. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2010; 15: 336-41.
  18. Duley M, Bennet P. Tocolysis for women in preterm labour. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*. Febrero 2011.
  19. Simhan H. Management of preterm labor. *ACOG*. 2012; 119 (6): 1308-17.
  20. Abramovici A, Cantu J, Jenkins S. Tocolytic therapy for acute preterm labour. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2012; 39: 77-87.
  21. Jacquemyn Y. Prevention of preterm labour: 2011 Update on tocolysis. *Journal of Pregnancy*. 2011; 1-5.
  22. Haas D, Caldwell D, Kirkpatrick P, McIntosh J, Welton N. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2012; 345: 2-16.
  23. Heus R, Willem B, Erwich J. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ*. 2009; 338: b744.
  24. King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbone B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD002255. DOI: 10.1002/14651858.CD002255.
  25. Naik Gaunekar N, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour (Review) [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD004071. DOI: 10.1002/14651858.CD004071.pub2.
  26. Conde A, Romero R, Kusanovic J. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204: 134.e1-20.
  27. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004452. DOI: 10.1002/14651858.CD004452.pub2.
  28. Abramovici A, Cantu J, Jenkins S. Tocolytic therapy for acute preterm labor. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2012; 39: 77-87.
  29. Reeves S, Gibbs R, Clark S. Magnesium for fetal neuroprotection. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204: 202.e1-4.
  30. Committee Opinion No. 573: Magnesium sulfate use in obstetrics. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(3): 727-8.
  31. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour (Review) [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060.
  32. Han S, Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD000940. DOI: 10.1002/14651858.CD000940.pub3.
  33. Papatsonis DNM, Flenady V, Liley H. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. No.: CD005938. DOI: 10.1002/14651858.CD005938.pub3.
  34. Dodd JM, Crowther CA, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD003927. DOI: 10.1002/14651858.CD003927.pub3.
  35. Mwansa-Kambafwile J, Cousens S, Hansen T, Lawn J. Antenatal steroids in preterm labour for the prevention of neonatal deaths due to complications of preterm birth. *International Journal of Epidemiology*. 2013; 39: 122-33.

36. Roberts D. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. RCOG Green-top Guideline. 2010; 7: 1-13.
37. Zephyrin L, Hong K, Wapner R. Gestational age-specific risks vs benefits of multicourse antenatal corticosteroids for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209: 330.e1-7.
38. Rownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD006764. DOI: 10.1002/14651858.CD006764.pub3.
39. Aleman A, Cafferata M, Althabe F, Gibbons L, Ortiz J, Sandoval X, Belizán J. Use of prenatal corticosteroids for preterm birth in tree Latin American countries. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2010; 108: 52-57.
40. Guías de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio [Internet]. Min. Salud, 2013 [actualizada en abril del 2013; consultado 20 de septiembre de 2014]. <http://gpc.minsalud.gov.co/guias/Pages/Gu%C3%ADa-para-complicaciones-en-embarazo.aspx>
41. Hamilton S, Tower C. Management of preterm labour. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine.* 2013; 24(3): 114-120.
42. Bonanno C, Wapner R. Antenatal corticosteroids in the management of preterm birth: are we back where we started? *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2012; 39: 47-63.
43. Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 6. Art. No.: CD003935. DOI: 10.1002/14651858.CD003935.pub3.
44. Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different magnesium sulphate regimens for neuroprotection of the fetus for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD009302. DOI: 10.1002/14651858.CD009302.pub3.
45. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3.
46. Constantine M, Wigner S. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol.* 2009; 114: 354-64.
47. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks 'gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 595-609.
48. Cahill A, Odibo A, Stout M, Grobman W, Macones G, Caughey C. Magnesium sulfate therapy for the prevention of cerebral palsy in preterm infants: a decision-analytic and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205: 541.e1-7.
49. Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol.* 2010; 115(3): 669-71.
50. Costantine M, Drever N. Antenatal exposure to magnesium sulfate and neuropection in preterm infants. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2011; 38: 351-66.
51. Rouse D, Gibbins K. Magnesium sulfate for cerebral palsy prevention. *Seminars in perinatology.* 2013; 37: 414-16.
52. Ness A. Prevention of preterm birth based on short cervix: symptomatic women with preterm labor or premature prelabor rupture of membranes. *Seminars in Perinatology.* 2009; 33: 343-51.
53. Mercer B. Antibiotics in the management of PROM and preterm labour. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2012; 39: 65-76.
54. Lang C, Iams J. Goals and strategies for Prevention of preterm birth: an obstetric perspective. *Pediatr Clin N Am.* 2009; 56: 537-63.
55. Sciscione A. Maternal activity restriction and the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202: 232-e1-5.
56. Sosa C, Althabe F, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD003581. DOI: 10.1002/14651858.CD003581.pub2.